대한간학회지 제 4 권 제 4 호 1998 ; 330－345

고위험군에서 간세포암의 조기진단을 위한 정기적인 초음파검사의 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소, 의학통계학과1, 예방의학교실2

정정일 ▪ 한광협 ▪ 최병현 ▪ 안상훈
김동기1 ▪ 남정모2 ▪ 정재복 ▪ 전재윤 ▪ 문영명

=Abstract=

Effectiveness of Early Detection among the High Risk Group of Hepatocellular Carcinoma by Ultrasound Screening Test

Jeong Il Jeong, M.D., Kwang Hyub Han, M.D., Byung Hyun Choe, M.D., Sang Hoon Ahn, M.D., Dong Ki Kim, Ph.D.1, Chung Mo Nam, M.D.2, Jae Bock Chung, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Young Myoung Moon, M.D.

Departments of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Biostatistics1 and Preventive medicine2, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: The prognosis of primary hepatocellular carcinoma is extremely poor because of its large size, portal vein thrombosis, extrahepatic metastasis and underlying liver cirrhosis. The aim of this study is to evaluate the usefulness of ultrasound screening test for early detection of hepatocellular carcinoma in high-risk populations. **Methods:** We analysed 119 patients who were diagnosed with hepatocellular carcinoma by ultrasonography screening test in Yonsei University Severance Hospital from the period of January 1990 to December 1996. **Results:** The mean follow-up duration to the diagnosis of hepatocellular carcinoma was 30 months (range 3-75). The number of patients with single lesion was 89 (75%). The mean diameter of the tumor was 3.0 cm (range 1-10), 82 patients (70%) had masses measured less than 3 cm in diameter. The number of patients with elevated serum alphafetoprotein level above 400 ng/ml was 29 (25%). The median survival was 28 months in screening group, significant compared with 7 months in control group ($p<0.001$). **Conclusions:** Ultrasound follow-up in high-risk group of hepatocellular carcinoma made it possible to detect small tumors in a high percentage of cases. This may lead to an increase in the number of potentially curable tumors and hence an increase in the overall survival rate. So ultrasound screening test is important in the high-risk group of hepatocellular carcinoma. (Korean J Hepatol 1998;4:330－345)

Key Words : Hepatocellular carcinoma, Early diagnosis, Screening test, Ultrasound, Alphafetoprotein

책임저자 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실
본 논문의 요지는 1997년 제49차 대한내과학회 추계학술대회 석상에서 발표되었음

서 론

간세포암은 우리 나라에서 가장 흔한 고형암 중의 하나이며, 발견 당시 종괴가 너무 크거나, 문맥혈전증, 간외 전이, 제한된 간기능 등의 이유로 수술 등 완치를 기대할 수 있는 치료가 불가능한 경우가 대부분이어서 예후가 극히 불량한 것으로 보고되고 있다.[1-6] 이미 B형 및 C형 간염, 만성 간질환, 간경변증 등이 간세포암 발생과 관련이 깊다는 것은 여러 역학적 연구 및 분자 생물학적 연구 등을 통해서 잘 밝혀져 있다.[7-13] 간세포암의 임상양상은 다양하나 간경변증의 임상증상과 비슷하여 상당히 진행된 상태에서 진단되는 경우가 대부분이고 진행된 상태에서 발견할 경우 대부분이 6개월 이내에 사망하며 아직까지는 수술에 의한 절제가 가장 효과적인 치료법이나 대부분의 간세포암 환자에서 수술의 적응이 해당되지 않고 있다. 최근 여러 가지 비수술적 방법이 개선되어 일부 환자에서 생존율을 높일 수 있게 되었으나 간세포암이 진행된 상태에서 치료를 하는 경우 대부분이 1년 이내에 사망하며 장기 생존자는 대부분 종양의 장경이 3 cm 이하의 소간암 환자로 병기가 초기에 해당되는 환자이며 임상 증상이 없는 환자의 경우가 대부분이다. 이러한 소간암은 종양의 성장속도가 느리고 침윤도가 낮아 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 왔다.[14-19] 따라서 간세포암의 조기 진단이 현재로서는 간세포암의 생존율을 높일 수 있는 가장 효과적인 방법이라고 볼 수 있다.

근자에 혈청 알파태아단백(alphafetoprotein, αFP) 검사와 복부 초음파 검사가 간세포암 조기 진단의 선별 검사로 활용되고 있으며 이를 정기적으로 간세포암의 발생위험이 높은 집단을 대상으로 실시하여 많은 간세포암 환자들을 조기에 발견할 수 있게 되었다.[11,13,14,20-23] 그러나 혈청 αFP검사는 진행성 간세포암 환자의 약 60% 정도에서만 400 ng/ml 이상으로 상승되며 간염이 활동성인 경우에는 위양성으로 나타날 수 있고 효과적인 치료가 가능한 시기에 해당되는 장경 3 cm 이하의 소간암의 경우에는 그 민감도가 더욱 낮아 혈청 검사 단독에 의한 조기 간세포암의 진단에 의의가 적다.[12,24-27] 그러나 복부 초음파 검사는 장경이 2 cm 이하인 경우에도 민감도가 약 85-90%로 높아 간내 공간점유성 병소를 확인하는데 유용한 검사법이다.[13,22,25,27] 그 외에도 초음파 검사는 비침습적이고 쉽게 반복할 수 있고 비용이 저렴한 편이기 때문에 간세포암 고위험군의 선별 검사로서는 이상적인 검사법으로 생각된다. 또한 초음파 검사상에 병변이 의심되면 초음파 유도하 조직학적 진단이 수월하므로 간세포암 고위험군에 대한 선별검사는 주로 초음파 검사를 통해 이루어져 왔다.[13,28]

본 연구에서는 간세포암 발생 위험군으로 분류되어 정기적으로 혈청 αFP 및 복부 초음파 검사를 받아온 환자들 중 간세포암으로 진단된 환자들을 대상으로 조기 간세포암의 진단 성과를 분석하고자 하였다. 즉 선별검사로 발견된 환자들의 임상적 특성을 분석하고 환자를 종양의 장경, 간기능 및 치료 방법에 따라 분류하며 그 생존율을 분석하여 선별검사를 시행받지 않고 간세포암으로 진단된 환자들을 대조군으로

각각의 성적을 비교함으로써 기존의 조기 간세포암 진단을 위한 초음파 선별검사의 성과를 비교분석하고 실효성, 유용성 및 문제점을 파악하여 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월 1일부터 1996년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 내원하여 간세포암발생 위험군으로 분류되어 정기적으로 혈청 αFP검사와 복부 초음파 검사를 시행하여온 환자들 중 간세포암으로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 간세포암 발생 위험군이란 만성 B형 또는 C형 바이러스 간질환과 그 이외의 만성 간질환자로서, 만성 B형 또는 C형 바이러스 간질환 환자란 만성 간염 바이러스 보유자, 만성 간염 환자, 간경변증 환자를 포함하며 그 이외 만성 간질환자로는 알코올성 간질환, 비알코올성 지방간 환자 등을 포함하였다. 대상 환자는 상기 질환으로 진단된 후 적어도 1년 이상 3-12개월 간격으로 혈청 αFP검사, 간기능 검사 및 복부 초음파 검사를 정기적으로 세브란스 병원에서 받아온 환자를 대상으로 하였으며 처음 내원하여 3개월 이내에 간세포암으로 진단받은 환자는 대상에서 제외하였다. 그 이유는 3개월 이내에 진단된 환자는 처음 내원 당시 초음파 검사상 간세포암이 이미 있었으나 진단치 못했을 가능성을 배제할 수 없기 때문이다. 그러나 환자가 중간에 검사를 받지 않았으나 최종 간세포암 진단을 받은 날로부터 12개월 이내에 검사를 받았으면 대상에 포함하였으며 다른 악성 종양이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 진단은 조직 생검 또는 수술로 조직을 통해 간세포암으로 진단된 경우, 영상 진단에서 간내 공간 점유성 병소가 있으며 혈청 αFP치가 400 ng/ml 이상으로 상승한 경우 또는 추적 영상 진단상에 종괴의 증식을 관찰할 수 있거나 새로운 병소의 출현과 혈관조영술상에 간세포암에 합당한 소견을 보여 임상적으로 간세포암으로 판단된 경우로 하였다. 대조군으로는 연구기간 중 본원에서 선별검사를 받지 않았던 환자 중 간세포암으로 진단된 578명의 환자들을 대상으로 하였다. 이들의 성별, 연령, 간염이나 간경변증의 과거력, 음주력, 간염 바이러스 감염 유형, 간경변증 동반유무, αFP수치, 종양의 장경, 생존율 등을 비교 분석하였다.

2. 방법

1) 대상 환자군의 임상적 특성 분석

대상 환자들을 최초 초음파 검사 시기를 기준으로 간염 및 간경변증의 과거력과 음주력을 조사하고 임상소견, 즉 이학적 소견, 생화학적 검사실 소견, 식도-위 내시경 소견, 복부 초음파 검사 및 전산화 단층촬영 등과 복강경 소견 및 병리 조직학적 소견에 따른 간경변증 동반 유무를 조사하였으며 초음파 선별검사 도중 간내 공간 점유성 병소가 발견된 경우 병리 조직 검사 또는 전산화 단층 촬영이나 간동맥 조영술 등으로 간세포암을 진단하였으며 간세포암 진단시기의 검사소견과 비교 분석하였다.

2) 대상 환자의 분류

대상 환자들을 최종 초음파 검사 간격에 따라 6개월 이하군과 6-12개월군으로 나누어 이에 따른 환자군의 임상적 특성을 분석하였다. 또한 종양 장경에 따라 3 cm 이하의 소간암군과 3 cm 초과군으로 구분하고 진단당시 αFP 수치와, 복부 초음파 검사, 복부 전산화 단층촬영 및 간동맥 조영술 등으로 문맥 혈전증과, 림프절이나 원격장기로의 전이 등을 조사하였다. 간세포암의 형태는 방사선학적인 영상 진단 소견을 토대로 방대형(massive type), 결절형(nodular type), 미만성 침윤형(diffuse infiltrative type)

으로 분류하고 결절형은 단일 결절형과 다결절형으로 분류하였다. 또한 대상 환자들을 간세포암 진단 당시의 간기능 검사소견을 토대로 Child-Pugh 분류법에 따라 A, B, C등급으로 분류하였고, 치료방법에 따라 수술군, 경간동맥치료군(transarterial therapy), 기타 치료군, 무치료군의 4군으로 분류하였다. 기타 치료군은 경피적 에탄올 주입(percutaneous ethanol injection), 방사선 조사, 온열치료(hyperthermia), 전신 항암화학요법, 경피적 Holmium-166 주입 등을 시행 받은 환자들을 포함하였다. 무치료군은 상기 치료를 거부하거나 전신상태의 불량 등으로 인해 고식적 치료만을 시행 받은 환자군이다.

3) 생존율의 산출

추적기간은 간세포암을 진단 받은 날로부터 1997년 8월 31일까지로 산정하였고, 사망례는 사망일까지, 중도 탈락례는 최종 수진일까지로 계산하여 생존 여부를 조사하였다. 외래 추적이 계속되고 있지 않은 환자들은 전화 또는 주소지로의 우편조회를 통하여 생존 여부를 확인하여 생존율을 산출하였다.

4) 통계 분석

임상적 특성에 대한 통계학적 검정은 카이제곱(χ^2) 검정, Student's T test, One-way ANOVA 검정법을 사용하였고, 누적생존율과 중앙생존기간의 산출은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며 다변량 분석에 의한 예후인자의 비교는 Cox's proportional hazard regression model을 이용하였다. 생존율의 비교는 로그 순위 검정을 사용하였으며 p값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 이상의 모든 통계적 분석은 Windows-SPSS release 7.0을 사용하여 수행하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

연구 기간동안 간세포암으로 진단 받은 환자는 총119예였다. 남자 79예(66%), 여자 40예(34%)로 남녀 비는 2:1이었으며, 간세포암 진단시 평균연령은 57세(34-76)이었다. 최초 초음파 검사당시 간염의 과거력이 있었던 환자는 74예(62%), 간경변증의 진단을 받은 적이 있었던 환자는 42예(35%), 하루 알코올 40 gm 이상씩 5

Table 1. Child-Pugh Classification and Alphafetoprotein Level at Initial Screening and at HCC Detection

Liver Status/ αFP Level	No. of Patients (%)	
	at Initial Screening	at HCC Detection
Child-Pugh Class		
Chronic Hepatitis	27 (23)	4 (4)
Child A	50 (42)	55 (46)
Child B	25 (21)	29 (24)
Child C*	17 (14)	31 (26)
αFP		
≤20 ng/ml	67 (66)	49 (42)
20-400 ng/ml	30 (30)	38 (33)
>400 ng/ml**	4 (4)	29 (25)

*: $p<0.001$ vs. Chronic Hepatitis Group

**: $p<0.01$ vs. ≤20 ng/ml Group

Table 2. Demographic Data of the Patients

Parameter	Screening N (%)	Control N (%)	p value
Sex (M:F)	2:1	5.4:1	0.000*
Mean Age (years)	57 (34-76)	54 (10-86)	0.002*
Past History			
Chronic Hepatitis	74 (62)	267 (46)	0.000*
Liver Cirrhosis	42 (35)	69 (12)	0.000*
Alcohol	39 (338)	239 (41)	0.209
HBsAg (+)	88 (74)	438 (76)	0.897
Anti-HCV (+)	25 (21)	99 (17)	0.006*
Liver Cirrhosis	115 (97)	412 (71)	0.000*
αFP > 400 ng/ml	29 (25)	380 (66)	0.000*
Tumor Size ≤ 3 cm	82 (70)	63 (11)	0.000*
Portal Vein Thrombosis	11 (9)	174 (43)	0.000*
Distant Metastasis	2 (2)	105 (25)	0.000*

년 이상 음주력이 있었던 환자는 39예(33%)이었다. HBsAg 양성자는 88예(74%), Anti-HCV 양성자는 25예(21%)였으며 양자가 모두 양성인 환자는 3예(3%)였다. 양자가 모두 음성인 환자는 9예(8%)였는데 이중 5예는 하루 알코올 80 gm 이상씩 10년 이상의 음주력이 있던 환자였다.

최초 초음파 검사시기에 간경변증이 있던 환자는 92예(77%)였으나 간세포암 진단시에는 간경변증이 있던 환자가 115예(97%)로서 간세포암 진단 시기에 대부분 간경변증으로 진행하였음을 알 수 있었다($p<0.001$)(Table 1).

최초 초음파 검사시기의 αFP수치는 20 ng/ml 이하인 군이 67예(66%), 400 ng/ml 초과인 군은 4예(4%)였으나 간세포암 진단 시기에는 20 ng/ml 이하인 군이 49예(42%), 400 ng/ml 초과인 군은 29예(25%)로 20 ng/ml 이하군은 감소하고 400 ng/ml 초과군은 증가했음을 알 수 있었다($p<0.01$)(Table 1).

대조군으로는 대상기간 중 본원에서 선별검사를 받지 않다가 간세포암으로 진단된 578명의 환자들을 대상으로 하였는데 간세포암 진단시기의 종양의 장경은 대조군에서 평균 6.3 cm으로 선별검사군에 비해 유의하게 컸으며 2 cm 이하군이 11예(2%), 2-3 cm군이 52예(9%)로 소간암군이 유의하게 적었으며 5 cm 초과군이 449예(78%)로 대부분을 차지하였다($p<0.001$). 혈청 αFP는 대조군에서 400 ng/ml 초과인 군이 380예(66%)로서 선별검사군에 비해 유의하게 많았다($p<0.001$). 선별검사군과 대조군의 임상적 특성을 비교하여 보면 다음과 같다(Table 2).

최초 초음파 검사당시부터 간세포암 진단시까지의 기간은 평균 30개월(3-75)이었고 초음파 횟수는 평균 4.6회(2-13)였으며 간세포암 진단시와 그 이전 초음파 검사와의 최종 초음파 검사 간격은 6.8개월(3-12)이었다. 최종 초음파 검사 간격을 6개월 이하군과 6-12개월군으로 나누어보면 6개월 이하군이 64예(54%), 6-12개월군이 55예(46%)였다.

종양의 수는 단일 결절형이 89예로 전체의 75%를 차지하였으며 최대 종양의 장경만을 계산하면 종양의 크기는 평균 3.0 cm(1-10)였고 70%에서 3 cm 이하의 소간암으로 진단되었다(Table 3). 이중 5 cm 초과군이 10예를 차지하

Table 3. Number of the Tumor and Tumor Size in the Screened Patients

No. of Tumor/Size	No. of Patients (%)
No. of Tumor	
Single	89 (75)
Two	11 (9)
Over Two	19 (16)
Tumor Size	
≤2 cm	46 (39)
2-3 cm	36 (31)
3-5 cm	26 (22)
>5 cm	10 (8)

였는데 그중 5예는 최종 초음파 검사 간격이 11-12개월이었으며 나머지 4예는 미만성 침윤형의 형태였으며 1예는 Child-Pugh 분류상 C군에 해당되었다(Table 4). 또한 3-5 cm군이 26명을 차지하였는데 그중 10예는 최종 초음파 검사 간격이 6-12개월이었으며, 1예는 미만성 침윤형의 형태였고, 7예는 병변이 간우엽 상부의 횡경막 직하방에 위치하였으며, 5예는 Child B, C군에 해당하는 환자였다. 단일결절형인 환자의 종양의 장경은 평균 3.1 cm으로 2개 이상인 환자의 2.6 cm과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.116).

최종 초음파 검사 간격이 6개월 이하인 군의 종양의 장경은 2.7 cm, 6-12개월 군은 3.3 cm으로 6개월 이하인 군에서 유의하게 종양의 장경이 작음을 알 수 있었다(p<0.05)(Table 5).

최초 초음파 검사시기의 간기능에 따른 종양의 장경은 만성 간염군 3.0cm, Child A군 2.9 cm, B군 3.0 cm, C군 3.3 cm으로 통계적으로 차이가 없었다(p=0.76). 그러나 종양의 장경이 3 cm 초과인 환자 중 B, C군에 해당하는 환자는 23명(64%)인데 반해 3 cm 이하인 환자 중에서는 B, C군에 해당하는 환자가 36명(44%)으로 B, C군은 만성 간염군과 Child A군에 비해 3 cm 초과인 환자가 많았다(p<0.05). 또한 최초

Table 4. Clinical Characteristics of the Screened Patients Whose Tumor Size Was More than 5 cm

No. of Patients	Sex	Age	αFP (ng/ml)	Final US Interval (mo)	Child Class	Tumor Size
1	M	57	< 2	12	B	diffuse infiltrative
2	M	46	55	12	C	diffuse infiltrative
3	F	66		12	B	6 cm
4	F	68	15	11	B	6 cm
5	F	52	7555	11	B	7 cm
6	M	48	24	9	B	diffuse infiltrative
7	M	47	21291	8	A	diffuse infiltrative
8	M	56	2018	7	C	diffuse infiltrative
9	F	54	24927	7	A	diffuse infiltrative
10	F	70	3	6	C	5.5cm

Table 5. Tumor Size According to the Final US Interval

Final US Interval	No. of Patients (%)				
	≤2 cm	2-3 cm	3-5 cm	>5 cm	Total
≤6 mo	28 (44)	19 (30)	16 (25)	1 (1)	64 (54)
6-12 mo	19 (35)	17 (31)	10 (18)	9 (16)	55 (46)

T-test: p<0.05

Table 6. Tumor Size According to the αFP Level

αFP	No. of Patients (%)				
	≤2 cm	2-3 cm	3-5 cm	>5 cm	Total
≤20 ng/ml	19 (39)	16 (33)	11 (22)	3 (6)	49 (42)
20-400 ng/ml	22 (58)	10 (26)	4 (11)	2 (5)	38 (33)
>400 ng/ml	5 (17)	9 (31)	11 (38)	4 (14)	29 (25)

T-test: p<0.001

초음파 검사시기의 αFP수치에 따른 종양의 크기도 통계적으로 차이가 없었다(p=0.96).

그러나 간세포암 진단시기의 αFP수치에 따른 종양의 장경은 400 ng/ml 이하군에서 2.6 cm, 400 ng/ml 초과군에서 4.0 cm으로 αFP이 낮은 군에서 종양의 장경이 유의하게 작았다(P<0.001). 특히 3 cm 이하의 소간암 환자에서는 αFP이 400 ng/ml 초과인 환자가 14예(17%)에 불과하였으나 3 cm 초과인 환자에서는 400 ng/ml 초과인 환자가 15예(42%)를 차지하였다(p<0.005). 그러므로 αFP이 진단적 가치를 가질 수 있었던 환자는 29예(25%)에 불과하였다(Table 6).

종양의 형태는 단일결절형이 77예(67%), 다결절형이 29예(25%)로 대부분을 차지하였으며 방대형은 1예(1%), 미만성 침윤형은 8예(7%)가 있었다. 3 cm 이하의 소간암군은 전례에서 결절형이었으나 5 cm 초과군에서는 10예 중 6예에서 미만성 침윤형의 형태를 나타내었다(p<0.001). 결절형의 종양을 초음파상의 형태에 따라 구분하면 저에코형(hypoechoic)이 42예로 전체의 41%를 차지하였으며 halo를 가진 고에코형에 비해 종양의 장경이 유의하게 작았다(p<0.05)(Table 7).

치료방법은 수술군 9예(8%), 경간동맥 치료군 67예(56%), 기타 치료군 8예(7%), 무치료군 35예(29%)였다. 치료군별 간경변증 동반여부와 Child-Pugh 분류상 환자의 분포를 보면 무치료군에 비해 수술군과 경간동맥 치료군에서 간경변증이 동반되어 있지 않거나 Child A군, B군에 해당하는 환자의 비율이 많았다(p<0.01).

2. 생존율과 사망원인의 분석

생존여부가 확인된 환자는 총 111예(93%)였으며 간세포암 진단시부터의 추적기간의 중앙값은 15개월이었고 중앙 생존기간은 간세포암 진단시부터 28개월, 간세포암 치료시부터 26개월이었다. 전체 환자의 1, 2, 3, 4년 누적 생존율은 각각 77%, 55%, 39%, 12%였다.

종양의 장경에 따른 생존율을 비교해 보면 간세포암 진단시점부터의 중앙 생존기간이 2 cm 이하군 40개월, 2-3 cm군 24개월, 3-5 cm군 12개월, 5 cm 초과군 4개월이었으며 1, 2, 3년 누적 생존율은 2 cm 이하군에서 각각 93%, 85%,

Table 7. Tumor Size According to the Ultrasonographic Pattern

US Pattern	No. of Patients (%)	Tumor Size (cm)1
Hyperechoic	34 (33)	2.6±1.3
Hyperechoic with halo	27 (26)	3.2±1.4
Hypoechoic*	42 (41)	2.3±1.0
Total	103 (100)	3.0±1.7

*: p<0.05 vs. Hyperechoic with halo

1: Mean±SD

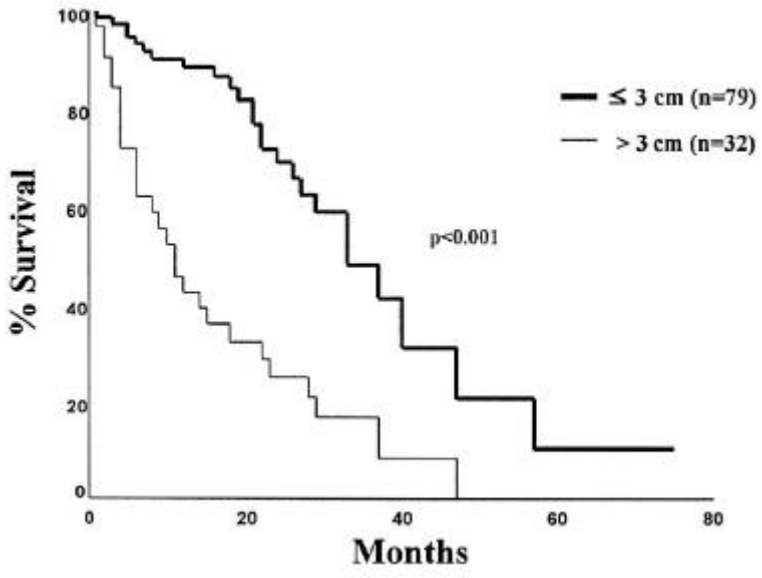

Figure 1. Survival rate according to the tumor size.

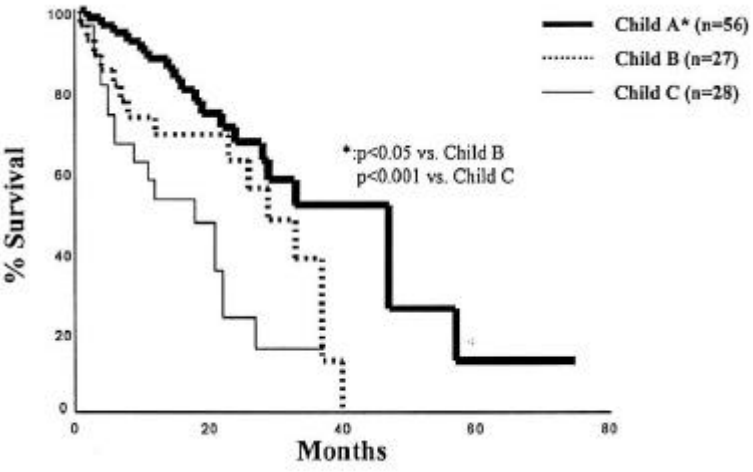

Figure 2. Survival rate according to the Child-Pugh classification.

53%, 2-3 cm군은 각각 84%, 46%, 39%, 3-5 cm군은 각각 48%, 27%, 16%, 5 cm 초과군은 각각 21%, 0%로서 3 cm 이하인 군에서 유의하게 높은 생존율을 보였다($p<0.001$)(Figure 1).

간기능에 따른 생존율을 비교해 보면 간세포암 진단시점부터의 중앙 생존기간이 Child A군(만성 간염군 포함) 47개월, B군 29개월, C군 18개월이었으며 1, 2, 3년 누적 생존율은 A군에서 각각 88%, 67%, 52%, B군은 각각 69%, 63%, 38%, C군은 각각 53%, 24%, 16%로서 Child A군이 B군과 C군에 비해 유의하게 높은 생존율을 나타냈다($p<0.05$)(Figure 2).

치료군별 생존율을 비교해 보면 간세포암 치료시점부터의 중앙 생존기간이 수술군 58개월, 경간동맥 치료군 29개월, 기타 치료군 47개월, 무치료군 21개월로 수술군과 경간동맥 치료군이 무치료군에 비해 높은 생존율을 보였다($p<0.05$)(Figure 3).

간기능에 따른 치료군별 생존율을 비교하면 Child B군에서는 경간동맥 치료군의 간세포암 치료시점부터의 중앙 생존기간이 29개월로 기타 치료군 3개월, 무치료군 2개월에 비해 유의하게 높은 생존율을 보였으나($p<0.05$), Child A군과 C군에서는 치료군별 생존율의 차이를 보이지 않았다($p=0.72$, $p=0.56$).

혈청 αFP수치에 따른 생존율을 비교해 보면 간세포암 진단시점부터의 중앙 생존기간이 400 ng/ml 이하인 군에서 37개월, 400 ng/ml 초과인 군에서 12개월이었으며 1, 2, 3년 누적 생존율은 400 ng/ml 이하인 군에서 각각 83%, 57%, 50%, 400 ng/ml 초과인 군에서는 각각 48%, 43%, 18%로서 혈청 αFP수치가 낮은 환자에서 유의하게 높은 생존율을 보였다($p<0.001$)(Figure 4).

종양의 형태에 따른 생존율은 단일 결절형 환자에서 29개월, 다결절형 환자에서 27개월로 미만성 침윤형 환자의 3개월에 비해 유의하게 길었다($p<0.001$). 그러나 최종 초음파 검사 간격에 따른 생존율은 6개월 이하군에서 27개월,

6개월 초과군에서 29개월로 통계적 유의성이 없었으며(p=0.68) 종양의 수에 따른 생존율도 1개인 환자에서 29개월, 2개인 환자에서 27개월 3개 이상인 환자에서 21개월로 통계적인 차이를 보이지 않았다(p=0.55).

각각의 예후인자를 다변량 분석한 결과 Child 등급, 종양의 장경, TNM 병기 및 원격전이가 각각 독립된 인자로 예후에 영향을 미쳤다(p<0.05) (Table 8).

정기적인 선별검사를 받지 않았던 대조군에서 생존여부가 확인된 환자는 총 398예(69%)였으며 전체 환자의 중앙 생존기간은 7개월이었고 1, 2, 3, 4년 누적 생존율은 각각 36%, 22%, 14%, 10%로서 선별검사군의 28개월에 비해 생존율이 유의하게 낮았다(p<0.001) (Figure 5). 또한 성별에 따른 생존율을 비교해 보면 남자에서는 선별검사군과 대조군에서 각각 28개월, 7개월이었으며 여자에서는 각각 33개월, 7개월로서 성별에 관계없이 선별검사군의 생존율이 높았다(p<0.001).

사망원인이 확인된 총 49예의 사망원인을 분석해 보면 간세포암으로 인한 사망과 간 부전에 의한 사망이 36예(74%)로 대다수를 차지하였으며 12예(25%)는 상부 위장관 출혈이나 복강내 출혈 등으로 사망하였고 패혈증에 의한 사망도 1예(2%)가 있었다. 그러나 Child등급과 치료방법에 따른 사망원인의 차이는 없었다(p=0.80, p=0.12).

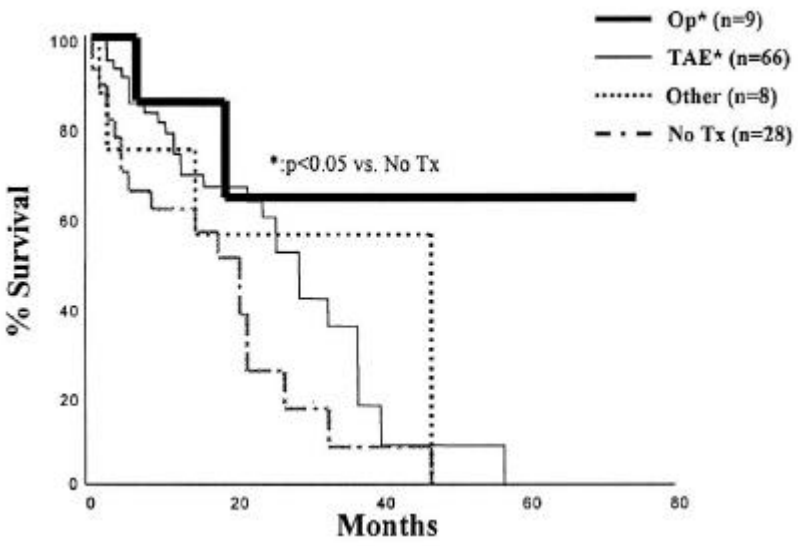

Figure 3. Survival rate according to the treatment modality.

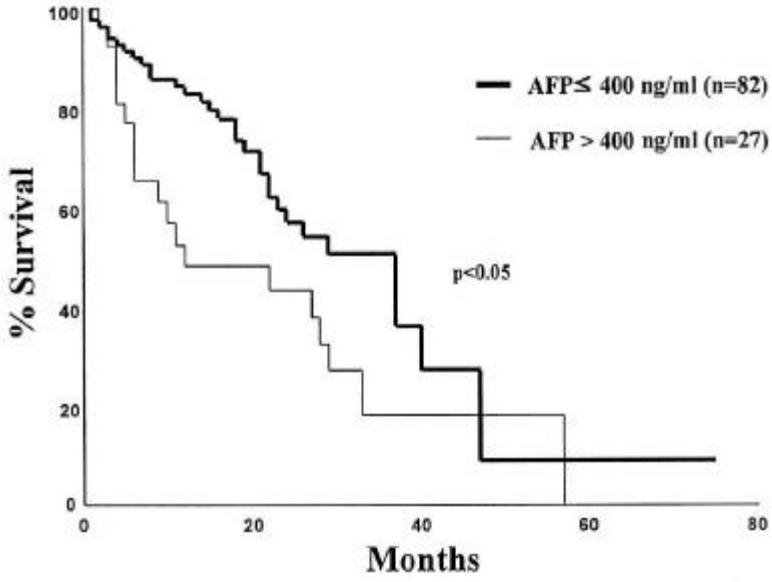

Figure 4. Survival rate according to the alphafetoprotein level.

고 찰

이상의 연구결과를 통하여 간세포암 고위험군에서 초음파 선별검사는 소간암을 진단하는데 있어서 유용한 검사법이라는 것을 알 수 있었다. 초음파 검사는 비침습적이고 비교적 정확한 검사법이나 시술자의 숙련도가 필요하며 연구 결과에 의하면 정확도를 높이기 위해 충분한 검사시간이 중요한 역할을 한다.[21,29] 초음파

검사를 얼마만큼의 간격을 두고 해야 하는지에 대한 관심이 모아지면서 최근 3개월 간격으로 검사를 시행하는 것이 바람직하다는 보고들이 나오고 있다.[30] 그러나 6개월 간격으로 초음파 검사를 시행한 연구들에서도 3개월 간격으로 시행한 연구들에 비해 소간암 진단율은 비슷하였다.[13,22,30,31] 또한 종양의 성장에 관한 연구 등에 의하면 장경 1 cm의 소간암이 3 cm의 크기가 되는데 4-6개월이 걸리는 것으로 알려져 왔으므로 3 cm 이하의 소간암을 진단하기 위하여 4-6개월 간격으로 선별검사를 시행하는 것이 바람직하다고 할 수 있다.[14]

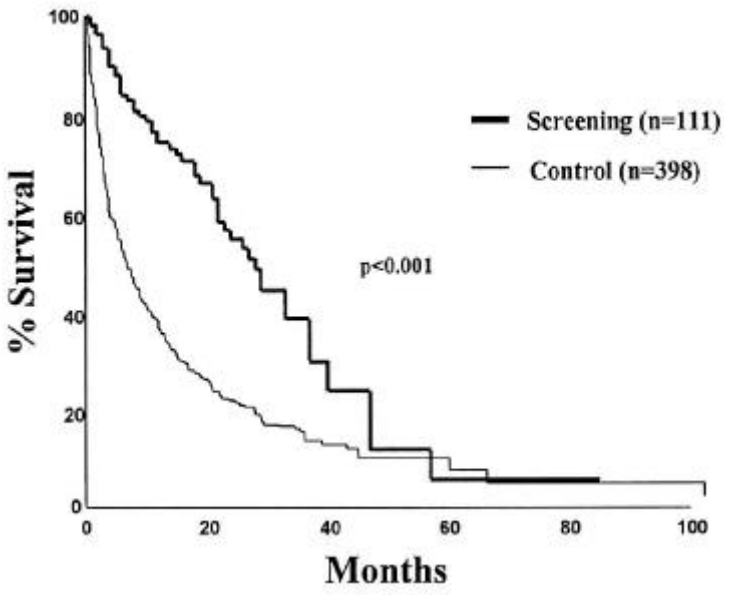

Figure 5. Survival rate in screening and control group.

본 연구의 남녀비는 2:1이었으며 선별검사를 받지 않던 대조군의 5.4:1보다 남자의 비율이 낮았으며 이는 다른 연구자들이 보고한 4.5-5.1:1

Table 8. Factors Influencing the Survival Rate

Factor		No. of Patients (%)	p value
Tumor Size	≤3 cm	82 (70)	0.0005*
	> 3 cm	36 (30)	
αFP	≤ 400 ng/ml	87 (75)	0.7908
	> 400 ng/ml	29 (25)	
Liver Status	CH+A	59 (50)	0.0135*
	B+C	60 (50)	
No. of Tumor	Single	89 (75)	0.9891
	Over One	30 (25)	
TNM Stage	1+2	78 (70)	0.0459*
	3+4	33 (30)	
PVT	(+)	10 (9)	0.0679
	(-)	101 (91)	
Metastasis	(+)	2 (2)	0.0255*
	(-)	109 (98)	
US Interval	≤6 mo	64 (54)	0.5936
	> 6-12 mo	55 (46)	
Type	Nodular	106 (93)	0.2994
	Diffuse	8 (7)	

*: significant if $p<0.05$ by Cox's proportional hazard model

CH: Chronic Hepatitis

에 비교할 때 우리 나라가 B형 간염 만연지역임에 비추어 남자가 차지하는 비율이 낮았다.6,16,32 그 이유는 여자가 남자에 비해 선별검사를 더욱 충실히 시행받는 경향이 있으므로 간세포암 진단율이 높았기 때문으로 생각된다. 진단시 평균 연령은 57세로서 다른 연구자들의 보고와 유사하였다.6,16,19,32

혈청학적 소견으로는 B형간염 표면항원(HBsAg) 양성자가 74%를 차지하였으며 선별검사를 받지 않던 대조군과의 76%와 유사하였다. 이는 대만의 85.7%보다는 낮았으나 홍콩의 64.1%, 중국의 65.4% 등보다는 높았고, 일본의 11.8-25.0%에 비해서는 크게 높은 양상을 보였다.16-18,32-34 이러한 양상은 종양의 크기나 형태에 관계없이 우리 나라에서는 B형간염과 관련된 간세포암의 비율이 일정함을 알 수 있었다. C형간염 항체(anti-HCV) 양성자는 21%를 차지하였고 전체 대상환자군 중 간염 바이러스에 의한 간세포암이 92%를 차지해 대조군에서의 92%와 유사한 소견을 보였으며 대부분의 환자에서 간염 바이러스가 간세포암 발생에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다.

간세포암이 발생한 환자의 대부분이 간경변증이 동반되어 있으며 간경변증의 원인에 관계없이 간세포암이 호발한다는 점 등으로 간경변증은 간세포암 발생의 가장 중요한 인자로 시사되어 왔다.8,35 그러나 다른 연구자들에 의하면 간경변증이 없는 만성 간염 환자에서도 간세포암이 발생할 수 있으며 특히 35세 이상의 환자에서 발생률이 높음을 보고하였다.10,13 본 연구에서도 최초 초음파 검사시기에 간경변증이 없던 만성 간염 환자가 23%를 차지하였으며 추적 검사 도중 대부분 간경변증으로 이행하였으나 4예(3%)에서는 만성 간염 상태에서 간세포암이 발생하였다. 간세포암 진단시기에 간경변증이 있었던 환자는 97%로 대부분을 차지하였는데 이는 선별검사를 받지 않던 대조군의 71%나 다른 연구자들이 보고한 60-86%에 비해 높은 비율을 차지하였다.1,6,8,19,36,37 본 연구에서 다른 연구자에 비해 간경변증의 동반율이 높은 이유는 환자들이 최초 초음파 검사시기에는 간경변증의 동반율이 77%였으나 추적검사 도중 간경변증으로 진행된 예가 많았으며 만성 간염 환자들에서는 임상적 증상이 별로 없기 때문에 초음파검사를 충실히 시행받지 않는 것도 간경변증 환자가 많은 이유 중의 하나가 되었다고 생각된다.

종양의 수는 단일 종양이 75%를 차지하였는데 이는 다른 연구자들이 보고한 55-86%와 유사한 결과였다.13,23,29,30 그러나 다른 연구자들의 보고에서는 선별검사를 받지 않던 환자들은 단일 종양이 15%-43%에 불과하여 선별검사를 받던 환자에서 단일 종양이 많음을 알 수 있었다.13,29

종양의 장경은 3 cm 이하군이 전체의 70%를 차지하였는데 이는 다른 연구자들이 보고한 40-75%와 유사한 결과였다.10,22-24,29 그러나 선별검사를 받지 않던 대조군에서는 3 cm 이하의 소간암의 비율이 11%에 불과하였으며 다른 연구자들의 보고에 의하면 3 cm 이하인 환자가 15-22%로서 선별검사의 중요성을 다시 한번 확인할 수 있었다.13,29

최종 초음파 검사 간격이 6개월 이하인 환자가 전체의 54%를 차지하였는데 종양의 장경도 6개월 이하군에서 2.7 cm으로 6-12개월군의 3.3 cm에 비해 유의하게 낮았으며 6개월 이하군에서는 장경이 5 cm 초과인 환자가 1예(2%)인데 반해 6개월 초과군에서는 9예(17%)를 차지해 Sheu 등이 주장한대로 6개월 이하로 선별검사를 시행하는 것이 바람직하다는 사실을 뒷받침 해준다.14

일반적으로 간경변증이 매우 진행된 상태에서는 검사를 수행하는데 기술적으로 어려움이 있어 초음파 검사의 민감도가 감소한다고 알려져 있는데 본 연구에서 종양의 장경이 5 cm 초과인 환자는 총 10예였고 그 중 Child B, C군에

해당하는 환자가 8예를 차지하였는데 이러한 환자들은 초음파상의 간실질의 에코가 거칠어 크기가 작은 종양과의 감별이 어려워 진단이 늦어졌을 가능성이 있다. 또한 이 환자들 중 9예가 6개월 이상의 간격을 두고 초음파 검사를 시행한 환자였고 또한 종양의 형태도 6예에서 미만성 침윤형의 형태를 띠었는데 미만성 침윤형의 종양은 이미 알려진 바와 같이 초음파 검사로서 진단이 어려운 단점이 있다. A군에 해당하는 2명의 환자도 모두 미만성 침윤형의 환자였다. 따라서 이들에 대한 추가적 정밀검사의 필요성에 대하여 고려할 필요가 있다.

조기진단에 있어 중요한 혈청 αFP수치는 간세포암 진단시기에 400 ng/ml 이상인 환자가 25%였고 특히 3 cm 이하의 소간암 환자에서는 17%에 불과하였으며 선별검사를 받지 않은 대조군에서도 장경 5 cm 이하군에서는 400 ng/ml 이상으로 상승한 경우가 44%로서 5 cm 초과군의 72%에 비해 유의하게 낮았는데 이는 다른 보고자들의 결과를 고려하여 볼 때 크기가 작은 간세포암의 진단에 있어서는 혈청 αFP수치의 상승이 없는 경우에도 간세포암의 가능성을 배제할 수 없음을 시사한다.[13,34,38] 따라서 간세포암의 조기진단을 위한 혈청 αFP수치의 면밀한 추적관찰과 함께 정기적 복부 초음파 검사의 중요성을 재확인할 수 있었으며, 보다 높은 민감도를 가진 혈청 검사방법의 개발이 요구되고 있음을 알 수 있었다. 한편 종양의 장경과 αFP수치의 상승 정도를 비교하였을 때 종양이 성장할 경우 αFP수치의 급격한 상승이 관찰된다는 외국의 보고와 일치하였다.[39]

종양의 형태는 결절형의 환자가 92%로서 대부분의 환자에서 결절형의 형태였는데 이는 다른 연구자들이 보고한 87.5-100%와도 유사한 결과였다.[13,22] 그러나 선별검사를 받지 않던 대조군에서는 46%의 환자만이 결절형의 형태를 취하였다.

치료방법은 수술군이 만성간염이나 Child A 군에 해당하는 환자가 75%로서 가장 많았다. 그 이유는 간기능이 좋은 환자에서 수술이 선호되는 일반적인 경향을 반영한 것으로 생각된다.

추적기간 15개월동안 전체 환자의 중앙 생존기간은 28개월이었으며, 1, 2, 3년 누적 생존율은 77%, 55%, 39%로서 다른 연구자들의 보고 등과는 유사한 결과를 보였으나[22,30] 일부 보고에서는 3년 누적 생존율 13%-26.8%, 2년 누적 생존율 39%로 본 연구에서 생존율이 높았다.[16,26,39] 그러나 선별검사를 받지 않던 대조군에서는 중앙 생존기간이 7개월이었으며 3년 누적 생존율이 14%로서 선별검사군과 유의한 차이가 있어 선별검사의 중요성을 다시 한 번 확인할 수 있었다.

간세포암의 생존기간에 연관된 예후 인자들에 대한 다변량 분석을 시행한 결과에서 단일 인자로 각각 예후에 영향을 미치는 것은 간기능, 종양의 크기, TNM 병기, 원격전이 등이었다. 이 중에서 종양의 장경에 따른 생존율은 3 cm 이하군에서 33개월로 3 cm 초과군의 11개월에 비해 유의하게 높았던 결과를 보아 종양의 장경이 생존율에 중요한 영향 인자임을 알 수 있었다. 다른 연구자들에 의하면 예후와 수술 후 재발에 영향을 미치는 인자로 간경변증 동반, 종괴의 수 및 크기와 αFP수치 등이 알려져 있고 부가적으로 종양의 위치, 조직학적 분화도, 종양피막의 유무, 혈관 침범의 정도가 관련이 있다고 한다.[6,15,17,19,33,40,41] 본 연구에서도 알 수 있듯이 혈청 αFP수치는 종양의 크기와 증식 속도에 비례하는 경향이 있고 형태학적으로 단일 결절형에서 3 cm 이하의 소간암이 많은 점으로 미루어 궁극적으로 간세포암의 예후에 영향을 미치는 인자는 종양의 크기 및 증식속도와 간경변증의 진행정도에 따름을 알 수 있었다.

요 약

목 적 : 간세포암 발생 위험군으로 분류되어 정기적으로 혈청 αFP 및 복부 초음파 검사를

받아온 환자들 중 간세포암으로 진단된 환자들을 대상으로 조기 간세포암의 진단 성과를 분석하고자 하였다. **대상 및 방법 :** 간세포암 발생의 고위험군으로 생각되는 만성 간질환자 및 간염 바이러스 보유자를 대상으로 1990년 1월부터 1996년 12월까지 연세의대 세브란스병원에 내원하여 적어도 2회 이상 3-12개월 간격으로 간세포암의 조기진단을 위한 선별검사를 정기적으로 받아 온 환자의 자료를 조사하여 추적과정중 복부초음파 검사에서 간세포암으로 진단된 119명을 대상으로 하였다. **결 과 :** 간세포암으로 진단된 119명중 남자 79예(66%), 여자 40예(34%)였다. 진단시 평균연령은 57세(34-76)였다. HBsAg 양성자는 88예(74%), anti-HCV 양성자는 25예(21%)였다. 최초 초음파 검사시기에 만성 간염 환자가 27예(23%), 간경변증 환자가 92예(77%)였으나 간세포암 진단시기에는 간경변증 환자가 115예(97%)로서 간세포암 진단시기에 대부분 간경변증으로 진행하였다($P<0.001$). 최초 초음파 검사시기부터 간세포암 진단시까지의 기간은 평균 30개월(3-75)이었으며 간세포암 진단시와 그 이전 초음파 검사와의 간격은 평균 6.8개월(3-12)로서 6개월 이하인 환자가 64예(54%), 6-12개월인 환자가 55예(46%)였다. 종양의 수는 1개인 환자가 89예(75%), 2개인 환자가 11예(9%), 3개 이상인 환자가 19예(16%)였으며 종양의 크기는 평균 3.0 cm(1-10 cm)이었고 2 cm 이하군 46예(39%), 2-3 cm군 36예(31%), 3-5 cm군 26예(22%), 5 cm 초과군 10예(9%)였으며 최종 초음파 검사 간격이 6개월 이하인 군의 종양의 장경은 2.7 cm, 6-12개월 군은 3.3 cm으로 6개월 이하인 군에서 유의하게 종양의 장경이 작음을 알 수 있었다($p<0.05$). 간세포암 진단 당시의 αFP이 400 ng/ml 이상으로 증가되어 진단적 가치를 가질 수 있었던 환자는 29예(25%)에 불과하였다. 대상 기간중 본원에서 선별검사를 받지 않다가 간세포암으로 진단된 대조군의 종양의 장경은 5 cm 초과군이 449예(78%)로 대부분을 차지하였으며, αFP는 400 ng/ml 초과인 군이 380예(66%)로서 선별검사군에 비해 유의한 차이가 있었다($p<0.001$). 치료방법은 수술군 9예(8%), 경간동맥 치료군 67예(56%), 기타 치료군 8예(7%), 무치료군 35예(29%)였다. 간세포암 진단시부터 중앙 생존기간은 28개월이었다. 각각의 예후 인자를 다변량 분석한 결과 Child 등급, 종양의 장경, TNM 병기 및 원격전이가 각각 독립된 인자로 예후에 영향을 미쳤다($p<0.05$). 정기적인 선별검사를 받지 않았던 대조군의 중앙 생존기간은 7개월로서 선별검사군에 비해 생존율이 유의하게 짧았다($p<0.001$). **결 론 :** 이상의 결과로 보아 정기적 초음파 검사와 혈청 aFP검사를 통한 선별검사로 70%에서 3 cm 이하의 크기로 발견되었고 이들의 평균 중앙 생존기간이 28개월로 정기적 선별검사를 통해 간세포암의 조기 진단율을 높여 생존기간을 높일 수 있었으며 특히 간세포암 발생 고위험군에서 초음파 선별검사의 역할이 보다 중요하다고 생각한다.

색인 단어 : 간세포암, 조기진단, 선별검사, 초음파 검사, 알파태아단백

참 고 문 헌

1. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. Cancer 1984; 54:1461-1465.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985; 56:918-928.
3. 이홍재, 전근재, 이광훈 등. 치료받지 않은 간암환자의 평균 생존기간 및 예후 인자에

관한 고찰. 대한소화기병학회잡지 1987;19:566-571.
4. 김성은, 백대근, 도창호 등. 원발성 간세포암의 자연병력 및 예후에 관한 연구. 대한소화기병학회잡지 1988;20:363-370.
5. 김정룡, 이준성, 이한주, 이효석, 윤용범, 송인성. 간세포암의 자연경과와 여러 치료방법에 따른 생존율에 관한 연구. 대한 내과학회지 1993;45:141-153.
6. 문희용. 원발성 간암 환자의 간염 바이러스 감염 유형에 따른 임상양상 및 예후. 연세의대 논문집 1995;28:525-526.
7. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1981;305:1067-1073.
8. Kew MC, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Semin Liver Dis 1984;4:136-146.
9. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359-362.
10. Liaw YF, Tai DI, Chu CM et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1986;90:263-267.
11. 이효석, 류지곤, 정숙향, 김정룡. 우리 나라 간경변증 환자에서 원발성 간암 발생률 및 이에 영향을 미치는 인자들에 관한 전향적 연구. 대한 소화기학회지 1993;25:116-122.
12. Sherlock S. Viruses and hepatocellular carcinoma. Gut 1994;35:828-832.
13. Solmi L, Primerano AM, Gandolfi L. Ultrasound follow-up of patients at risk for hepatocellular carcinoma: results of a prospective study on 360 cases. Am J Gastroenterol 1996;91:1189-1194.
14. Sheu JC, Chen DS, Sung JL et al. Hepatocellular carcinoma: US evolution in the early stage. Radiology 1985;155:463-467.
15. Kinami Y, Takashima S, Miyazaki I. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. World J Surg 1986;10:294-301.
16. Ohnishi K, Tanabe Y, Ryu M et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma smaller than 5cm in relation to treatment: study of 100 patients. Hepatology 1987;7:1285-1290.
17. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB. Hepatic resection for 28 patients with small hepatocellular carcinoma. Int Surg 1992;77:72-76.
18. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993;188:79-83.
19. 송건훈. 간동맥 조영술을 시행한 장경 5 cm 이하의 간암 환자에서 수술 및 경간동맥 치료술의 치료성적 비교. 연세의대 논문집 1995;28:534-536.
20. Okuda K, Kotoda K, Obata H, Hayashi N, Hisamitsu T. Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, with special reference to serum α-fetoprotein levels. Gastroenterology 1975;69:226-234.
21. Kobayashi K, Sugimoto T, Makino H et al. Screening methods for early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1985;5:1100-1105.
22. Oka H, Kurioka N, Kim K et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Hepatology 1990;12:680-687.
23. Cottone M, Turri M, Caltagirone M et al.

Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. J Hepatol 1994;21: 1029-1034.

24. Cottone M, Turri M, Caltagirone M et al. Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by ultrasound and alphafetoprotein: a prospective study. Hepatogastroenterology 1988;35: 101-103.
25. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E et al. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Dig Dis Sci 1988;33:47-51.
26. Cottone M, Virdone R, Fusco G et al. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. Gastroenterology 1989; 96:1566-1571.
27. Tremolda F, Benevegnu L, Drago C et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis by alpha-fetoprotein, ultrasound and fine-needle biopsy. Hepatogastroenterology 1989;36: 519-521.
28. Tanaka S, Kitamura T, Kasugai H, Okano Y, Tatsuta M, Okuda S. Early diagnosis of hepatocellular carcinoma: usefulness of ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy. J Clin Ultrasound 1986;14:11-16.
29. Tanaka S, Kitamura T, Nakanishi K et al. Effectiveness of periodic checkup by ultrasonography for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Cancer 1990;66: 2210-2214.
30. Unoura M, Kaneko S, Matsushita E et al. High-risk groups and screening strategies for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. Hepatogastroenterology 1993;40:305-310.
31. Imberti D, Fornari F, Sbolli G, Buscarini E, Squassante L, Buscarini L.Hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. A prospective study. Scand J Gastroenterol 1993;28:540-544.
32. Watanabe A, Yamamoto H, Ito T, Nagashima H. Diagnosis, Treatment and prognosis of small hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1986;33:52-5.
33. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD et al. Surgery of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 144 cases. Cancer 1989;64:536-541.
34. Lai EC, Ng IO, You KT et al. Hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: the Queen Mary Hospital experience. World J Surg 1991;15:654-659.
35. Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and etiology of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1987;4:140-147.
36. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M et al,. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in 10 years. Cancer 1983;51:863-877.
37. Shinagawa T, Ohto M, Kimura K et al. Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography: a study in 51 patients. Gastroenterology 1984;86:495-502.
38. Livraghi T, Salmi A, Bolondi L et al. Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol injection-results in 23 patients. Radiology 1988;168:313-317.
39. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. Gastroenterology

1986;90:289-298.

40. **김수태, 노동영, 이홍주, 이상전. 원발성 간세포암 환자의 수술 후 생존에 영향을 미치는 예후 인자들. -단변량 및 다변량 분석-. 대한소화기학회지** 1990;22:876-882.

41. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1994;219:236-247.